

Г. И. ГОРБАЦЕВИЧ, Т. В. КОВАЛЬЧУК, Т. В. ПЕТРАШЕВСКАЯ, Н. В. ЛОГИНОВА

**КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ИОНОВ Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II)
и Zn(II) С ПРОСТРАНСТВЕННО ЭКРАНИРОВАННЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ
4,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-2,3-ДИГИДРОКСИБЕНЗАЛЬДЕГИДА**

Рассчитаны константы диссоциации по кислотному и основному типу пространственно экранированных производных 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида на основании результатов их потенциометрического титрования. Установлено, что в водно-этанольном растворе данные соединения образуют комплексы с ионами Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) и Zn(II), в которых соотношение металл : лиганд равно 1 : 1 и 1 : 2. Определены полные и ступенчатые константы устойчивости этих металлокомплексов. Показано, что последовательность изменения величин констант в зависимости от природы иона металла в ряду однотипных лигандов для большинства металлокомплексов соответствует ряду Ирвинга – Уильямса, что позволяет прогнозировать устойчивость комплексов при модифицировании структур лигандов.

Ключевые слова: производные 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида; металлокомплекс; марганец; железо; никель; кобальт; медь; цинк; константа протонирования/депротонирования; константы устойчивости; ряд Ирвинга – Уильямса.

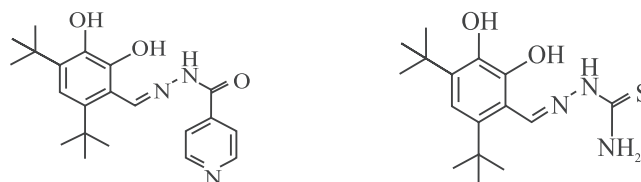
Based on the results of potentiometric titration, the acid and base ionization constants for sterically hindered derivatives of 4,6-di-*tert*-butyl-2,3-dihydroxybenzaldehyde were calculated. It was found that in water-ethanol solution these compounds form complexes with Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) ions, the metal/ligand ratio being 1 : 1 and 1 : 2. Overall and stepwise stability constants of these metal complexes were determined. It was shown that the sequence of variation of values of the constants depending on the metal ion nature for most of the complexes with the same ligands corresponds to the Irving – Williams series, thus making it possible to predict the comparative complex stability when modifying the ligand structures.

Key words: 4,6-di-*tert*-butyl-2,3-dihydroxybenzaldehyde derivatives; metal complex; manganese; iron; nickel; cobalt; copper; zinc; protonation/deprotonation constants; stability constants; Irving – Williams series.

В настоящее время перспективным направлением исследований в области координационной химии является синтез и изучение свойств комплексов соединений фенольного ряда с ионами биологически активных металлов (Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II) и др.) [1]. Металлокомплексы производных фенольного ряда интересны тем, что они обладают широким спектром антибактериального и антифунгального действия. В работе [2] была установлена высокая антимикробная активность синтезированных нами металлокомплексов. На данном этапе осуществляется многовариантная модификация структуры заместителей в бензольном кольце лигандов и изучается ее влияние на биологическую активность и физико-химические характеристики их металлокомплексов (окислительно-восстановительные свойства, ионизацию и растворимость). С этой целью нами были выбраны производные гидразона и тиосемикарбазона, так как они благодаря своей биологической активности весьма перспективны в разработке новых антимикробных, противовирусных и антималярийных лекарственных средств [3, 4]. В частности, гидразоны, полученные конденсацией изониазида (изоникотиноилгидразида) с соответствующими альдегидами, и их металлокомплексы показали более высокую антимикробную активность, чем противотуберкулезные препараты первого ряда [5, 6].

В молекулах пространственно экранированных *о*-дифенолов содержатся электронодонорные группы, что позволяет им образовывать разнообразные по составу и структуре металлокомплексы. Результаты определения токсикологических показателей соединений дают возможность заключить, что они являются малотоксичными [6]. Однако данные о термодинамических характеристиках реакций образования таких комплексов, в частности о константах диссоциации лигандов и константах устойчивости комплексов, отсутствуют, хотя эта информация является необходимой для разработки методики синтеза и выделения комплексов в твердом состоянии, а также для исследования их биологической активности.

В данной работе в качестве объектов изучения были выбраны производные 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида (рисунок), а также их комплексы с ионами Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) и Zn(II). Для этих органических соединений в водно-этанольном растворе (вода : этанол = 1 : 1) были изучены их кислотно-основные свойства, а также комплексообразование с ионами Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) и Zn(II).



Структурные формулы 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида:

I – N'-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзилиден) изоникотиногидразид;

II – N'-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзилиден) гидразинкарботиоамид

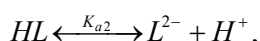
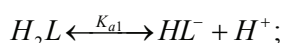
Проведение эксперимента

Способность лигандов к протонированию и депротонированию изучалась потенциометрическим методом с использованием индикаторного стеклянного и вспомогательного хлорсеребряного электродов. Титрование проводилось в инертной атмосфере аргона в водно-этанольном (1 : 1) растворе, постоянная ионная сила поддерживалась с помощью электролита KNO_3 (0,1 моль/л). Стеклянный электрод был откалиброван по образцовым буферным растворам в водно-этанольной среде согласно стандартной методике [7, 8]. В соответствии с этой методикой для измерения pH в неводных растворах готовились образцовые буферные растворы рекомендуемых составов для калибровки электрода в водно-этанольной среде (1 : 1): оксалатный ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$, 0,01 моль/л / HC_2O_4^- , 0,01 моль/л, pH = 2,51) и сукцинатный ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$, 0,01 моль/л / $\text{HC}_4\text{H}_4\text{O}_6^-$, 0,01 моль/л, pH = 5,07). Потенциал стеклянного электрода стабилизировался в течение 5–10 мин. Кроме того, была использована еще одна методика определения pH водно-органических сред [7, 9]. В величину pH, измеренную при титровании на pH-метре в водно-этанольной среде, вносилась поправка $\delta = 0,2$ (табулированная постоянная величина для среды данного состава [7]): $\text{pH} = \text{pH}_{\text{изм}} - \delta$. Константы протолитических равновесий, которые характеризуют соответственно кислотность и основность определенных функциональных групп, определялись титрованием аликвоты (25 мл) раствора лиганда растворами соляной кислоты ($1 \cdot 10^{-2}$ моль/л) и гидроксида калия ($5 \cdot 10^{-3}$ моль/л). Концентрация каждого лиганда варьировалась в интервале 10^{-3} – 10^{-4} моль/л [10]. Растворы гидроксида калия и соляной кислоты стандартизировались по общепринятой методике [11].

Комплексообразование органических лигандов **I** и **II** с ионами металлов в водно-этанольном растворе изучалось методом потенциометрического титрования аликвоты (25 мл) раствора, содержащего лиганд (10^{-3} – 10^{-4} моль/л) и соль металла. Выбор данной методики для определения констант устойчивости комплексов с производными *o*-дифенолов был сделан с учетом данных литературы [12, 13], которые характеризуют комплексообразование серосодержащих производных *o*-дифенолов, образующих координационные узлы с участием фенольных и карбоксильных групп. Для приготовления растворов использовались (без дополнительной очистки) следующие реактивы: гидроксид калия (х. ч.), нитрат калия (х. ч.), а также ацетаты, сульфаты и нитраты меди(II), никеля(II), кобальта(II) и цинка(II) (ч. д. а.). Для расчета по данным эксперимента констант устойчивости образующихся в растворе металлокомплексов использовался алгоритм расчета, предложенный в [14]; совместное решение системы уравнений, описывающих протекающие равновесные процессы, осуществлялось в программе MathCad [15]. Методика потенциометрического титрования была использована нами ранее в исследовании протолитических равновесий и комплексообразования органических соединений серосодержащих производных пирокатехина с ионами переходных металлов [16].

Результаты эксперимента и их обсуждение

Производные 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегида, имеющие в своем составе две фенольные группы **I** и **II**, могут участвовать в следующих протолитических равновесиях:



где H_2L – нейтральные молекулы лигандов; HL^- , L^{2-} – лиганды в фенолятной форме.

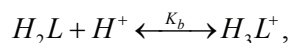
Значения констант диссоциации вышеуказанных органических соединений по кислотному типу (K_{ai}) использовались для расчета ступенчатых (K_i) и общих (β) констант устойчивости образующихся в растворе комплексов [17]. Кислотные свойства производных 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегида определяются способностью к депротонированию гидроксильных групп, что зависит от природы заместителей в боковой цепи в молекуле органического соединения. Из табл. 1 видно, что величины констант диссоциации соединений **I** и **II** различаются в небольшой степени. Более выраженные кислотные свойства **I** могут быть обусловлены большей степенью делокализации заряда в его анионе [18].

Таблица 1

Константы диссоциации соединений **I** и **II**

Соединение	$\text{p}K_{a1}$	$\text{p}K_{a2}$
I	$8,75 \pm 0,15$	$11,24 \pm 0,23$
II	$9,84 \pm 0,35$	$10,56 \pm 0,68$

При проведении эксперимента также были определены константы протонирования соединений **I** и **II**, поскольку производные 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегида, имеющие в своем составе амино- и иминогруппы, могут участвовать в следующем протолитическом равновесии:



где H_2L – нейтральные молекулы лигандов; H_3L^+ – лиганды в протонированной форме.

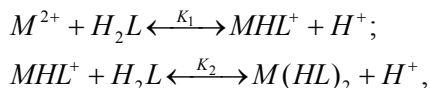
Константы протонирования лигандов **I** и **II** (табл. 2) имеют очень близкие значения, что может быть обусловлено схожестью структурных фрагментов, участвующих в этом процессе.

Таблица 2

Константы протонирования соединений **I** и **II**

Соединение	pK_{a1}
I	$4,03 \pm 0,53$
II	$3,97 \pm 0,03$

Основные равновесия комплексообразования можно описать следующими уравнениями:



где M^{2+} – ион металла; H_2L – нейтральные молекулы лигандов; MHL^+ , $M(HL)_2$ – металлокомплексы; H^+ – протон.

Исследование особенностей комплексообразования в водно-этанольном растворе ионов Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) и Zn(II) с соединениями **I** и **II** в качестве лигандов показало, что в условиях эксперимента в основном образуются комплексы состава $M(II) : L = 1 : 2$, исключение составляет лишь комплекс Cu(II) с соединением **I** (мольное отношение $M(II) : L = 1 : 1$). Отметим, что природа аниона солей металла, которые были использованы при синтезе металлокомплексов, не оказывает существенного влияния на величины констант устойчивости. Поскольку все соли являлись кристаллогидратами, содержащими от 4 до 7 молекул воды, то согласно [19] в растворе они существуют преимущественно в виде аквакомплексов $[M(H_2O)_6]^{2+}$, т. е. анионы не входят в состав первой координационной сферы, следовательно, их поведение при комплексообразовании не будет специфичным.

Величины общих констант устойчивости образовавшихся металлокомплексов (табл. 3) заметно различаются (в ряде случаев – на несколько порядков) и зависят как от природы иона металла, так и лиганда. В результате проведенного исследования установлено, что относительная устойчивость этих металлокомплексов в основном соответствует ряду Ирвинга – Уильямса: Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), Cu(II) [20].

Таблица 3

Константы устойчивости металлокомплексов

Лиганд	$\lg K_{\text{уст}}$	Ион металла(II)					
		Mn(II)	Fe(II)	Co(II)	Ni(II)	Cu(II)	Zn(II)
I	K_I	$5,31 \pm 0,75$	$7,19 \pm 0,35$	$5,70 \pm 0,73$	$5,91 \pm 0,13$	$6,18 \pm 0,21$	$6,10 \pm 0,10$
	K_{II}	$5,05 \pm 0,01$	$6,31 \pm 0,94$	$6,09 \pm 0,90$	$7,21 \pm 0,45$	–	$6,63 \pm 0,60$
	β	$10,36 \pm 0,38$	$13,50 \pm 0,65$	$11,79 \pm 0,66$	$13,12 \pm 0,29$	$6,18 \pm 0,21$	$12,73 \pm 0,30$
II	K_I	$5,62 \pm 0,19$	$8,14 \pm 0,34$	$6,73 \pm 0,23$	$7,29 \pm 0,85$	$7,26 \pm 0,40$	$6,75 \pm 0,30$
	K_{II}	$5,26 \pm 0,29$	$7,53 \pm 0,47$	$7,11 \pm 0,68$	$7,66 \pm 0,78$	$7,74 \pm 0,64$	$7,70 \pm 0,99$
	β	$10,88 \pm 0,25$	$15,67 \pm 0,41$	$13,84 \pm 0,45$	$14,95 \pm 0,81$	$15,00 \pm 0,52$	$14,45 \pm 0,65$

Показано, что металлокомплексы, образованные лигандом **I**, являются менее устойчивыми по сравнению с координационными соединениями лиганда **II**, что согласно [2] может быть одной из причин их более высокой антимикробной активности [6]. Сопоставимо высокая биоактивность характерна и для ранее исследованных нами металлокомплексов с серосодержащими производными *o*-дифенолов, устойчивость которых в водно-этанольной среде также невысокая [21].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Neves A., Rossi L. M., Bortoluzzi A. J., Szpoganicz B., Wiezbicki C., Schwingel E., Haase W., Ostrovsky S. Catecholase activity of series of complexes with variable Cu–OH (phenol) moieties // Inorg. Chem. 2002. Vol. 41, № 7. P. 1788.
2. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Polozov G. I., Osipovich N. P., Chernyavskaya A. A., Sorokin V. L., Shadyro O. I. Biometals: Molecular Structures, Binding Properties. New York, 2010.

3. Hearn M. J., Cynamon M. H., Chen M. F., Coppins R., Davis J., Joo-On Kang H., Noble A., Tu-Sekine B., Terrot M. S., Trombino D., Thai M., Webster E. R., Wilson R. Preparation and antitubercular activities in vitro and in vivo of novel Schiff bases of isoniazid // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 4169.
4. Hu W., Zhou W., Xia Ch., Wen X. Synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazones // Bioorg. Med. Chem. 2006. Vol. 16. P. 2213.
5. Patole J., Sandbhor U., Padhye S., Deobagkar D. N., Anson C. E., Powell A. Structural chemistry and in vitro antitubercular activity of acetylpyridine benzoyl hydrazone and its copper complex against Mycobacterium smegmatis // Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 13. P. 51.
6. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Osipovich N. P., Faletrov Y. V., Halauko Yu. S., Polozov G. I., Gres' A. T., Harbatsevich H. I., Hlushko A. V., Zheldakova R. A., Shkumatov V. M. Cytochromes b and c: Biochemical Properties, Biological Functions and Electrochemical Analysis. New York, 2013. P. 125.
7. Бейтс Р. Определение pH. Л., 1972. С. 202.
8. Александров В. В. Кислотность неводных растворов. Харьков, 1981.
9. Gibson T. T. Potentiometric titration of metal ions in ethanol graham // Inorg. Chem. 2006. Vol. 19. P. 7891.
10. Хартли Ф., Бергес К., Оллок Р. Равновесия в растворах. М., 1983.
11. Крешков А. П. Основы аналитической химии : в 2 т. М., 1976. Т. 2.
12. Murakami Y. Stability order in metal chelate compounds. I. 4-carboxy- and 4-sulfocatechol complexes // J. Am. Chem. Soc. 1963. Vol. 36, № 6. P. 669.
13. Jayadevappa E. S., Hukkeri P. B. Stability orders of some bivalent metal chelates of 4-carboxy catechol // J. Inorg. Nucl. Chem. 1963. Vol. 30. P. 157.
14. Бородин В. А., Козловский Е. В., Васильев В. П. Обработка результатов потенциометрического исследования комплексообразования в растворах на ЭЦВМ // Журн. коорд. химии. 1986. Т. 31, № 1. С. 10.
15. Гурский Д., Турбина Е. MathCad для студентов и школьников. СПб., 2005.
16. Ковальчук Т. В., Логинова Н. В., Полозов Г. И., Осипович Н. П., Чернявская А. А., Гурский Д. А. Комплексообразование ионов Cu(II), Co(II), Ni(II) и Zn(II) с производными пространственно экранированных серосодержащих дифенолов // Вестн. БГУ. Сер. 2, Химия. Биология. География. 2008. № 2. С. 24–30.
17. Бек М., Надьпал И. Исследование комплексообразования новейшими методами. М., 1989.
18. Днепровский А. С., Темникова Т. И. Теоретические основы органической химии : учеб. пособие для вузов. Л., 1991.
19. Helem L., Merbach E. Inorganic and Bioinorganic Solvent Exchange Mechanisms // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. P. 1923.
20. Вюнш Г., Умланд Ф., Янсен А., Тириг Д. Комплексные соединения в аналитической химии. Теория и практика применения. М., 1975.
21. Ковальчук Т. В. Синтез и свойства биоактивных комплексов меди(II), кобальта(II), никеля(II) и цинка(II) с производными пространственно экранированных дифенолов и аминифенолов : автореф. дис. ... канд. хим. наук : 02.00.01. Минск, 2007.

Поступила в редакцию 06.04.2014.

Глеб Иванович Горбачевич — магистрант кафедры неорганической химии.

Татьяна Вячеславовна Ковальчук — кандидат химических наук, доцент кафедры электрохимии.

Татьяна Викторовна Петрашевская — студентка 5-го курса химического факультета.

Наталья Васильевна Логинова — доктор химических наук, профессор кафедры неорганической химии.